

HEPATOLOGIA

MAFLD – stłuszczeniowa choroba wątroby związana z dysfunkcją metaboliczną

Iwona Kazimierska

– MAFLD to nowy paradygmat odnoszący się do choroby wątroby związanej ze stłuszczeniem tego narządu. Wydaje się, że koncepcja ta jest bardziej zrozumiała i lepiej odzwierciedla wpływ czynników leżących u podstaw choroby niż dotychczas używana nazwa niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (NAFLD). Obejmuje ona kompleksowo złożone zaburzenia metaboliczne, ale także czynniki środowiskowe i genetyczne, leżące u podstawy patogenezy stłuszczenia wątroby – zauważa dr hab. n. med. Michał Kukła z Kliniki Chorób Wewnętrznych i Geriatrii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego oraz Zakładu Endoskopii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie.

U podstaw NAFLD (*non-alcoholic fatty liver disease*) leżą insulinooporność, otyłość, związany z nimi ogólnoustrojowy przewlekły stan zapalny i duża grupa czynników metabolicznych. Do rozpoznania niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby wystarczyło stwierdzenie samego stłuszczenia w badaniu obrazowym, którym najczęściej było USG jamy brzusznej.

Dlaczego nastąpiła zmiana paradygmatu

– Wraz z upływem czasu wiemy coraz więcej na temat patogenezy stłuszczenia i stłuszczeniowego zapalenia wątroby. Stale identyfikujemy nowe czynniki ryzyka stłuszczeniowej choroby wątroby. Szczególnie istotne wydaje się określenie czynników genetycznych, ściśle związanych z postępującą progresją choroby. Najwięcej wiadomo o PNPLA3, czyli genie dla adyponutryny. Obecność mutacji w tym genie zwiększa ryzyko rozwoju stłuszczenia, a w przypadku jego wystąpienia sprzyja pojawieniu się i postępowi włóknienia, włącznie z rozwojem marskości – wyjaśnia dr hab. Michał Kukła. Rozwój wiedzy na temat mechanizmów stłuszczenia wymusił zmianę paradygmatu i przejście z nazwy niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (NAFLD) na metaboliczną stłuszczeniową chorobę wątroby – MAFLD (*metabolic-associated fatty liver disease*), w której rozwoju uwzględniane są czynniki środowiskowe, metaboliczne i genetyczne, ale jednocześnie nie wyklucza się innych czynników towarzyszących tej chorobie. W zależności od tego, które czynniki przeważają u chorego, dzieli się ich na trzy grupy: 1) z przewagą czynników środowiskowych, 2) z równomiernym rozkładem czynników metabolicznych i środowiskowych, 3) z dominacją czynników genetycznych.

Kryteria rozpoznania MAFLD

O ile NAFLD rozpoznawana była na podstawie kryteriów wykluczenia, o tyle MAFLD rozpoznaje



dr hab. Michał Kukła: *Screening w kierunku cukrzycy typu 2 jest obowiązkowy u pacjentów z NAFLD, a screening w kierunku NAFLD jest obowiązkowy u pacjentów z cukrzycą typu 2*



Fot. Archiwum Termedia

się, bazując na kryteriach pozytywnych (kwalifikujących). Do stwierdzenia metabolicznej stłuszczeniowej choroby wątroby niezbędne jest rozpoznanie stłuszczenia w badaniu obrazowym i/lub na podstawie parametrów biochemicznych wraz z występowaniem nadwagi/otyłości i/lub cukrzycy, i/lub jednego określonego zaburzenia metabolicznego, które zostały wymienione na rycinie 1. Oczywiście nadal możliwe jest rozpoznanie MAFLD na podstawie biopsji wątroby. Nowa koncepcja pozwala na rozpoznanie MAFLD u pacjentów, którzy spożywają alkohol lub chorują na inne przewlekłe choroby wątroby (np. przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C lub B), ale mają stłuszczenie i metaboliczne czynniki ryzyka, co nie było możliwe w przypadku NAFLD. Jednocześnie rozpoznanie samego stłuszczenia bez obecności czynników ryzyka metabolicznego nie upoważnia

do rozpoznania MAFLD, ale u takich pacjentów można było rozpoznać NAFLD. – Dzięki zmianie definicji i kryteriów rozpoznania możliwe jest skuteczniejsze wyselekcjonowanie pacjentów z wysokim ryzykiem rozwoju włóknienia i szybszego przebiegu choroby. Jak wiadomo, podstawowym czynnikiem rokowniczym zarówno w MAFLD, jak i NAFLD jest obecność włóknienia, a nie obecność stłuszczenia czy nawet zapalenia wątroby – mówi ekspert. – Zmiana paradygmatu sprawiła także, że stłuszczeniową chorobę wątroby związaną z zaburzeniami metabolicznymi rozpoznajemy u kilkunastu procent chorych więcej niż wtedy, kiedy mówiliśmy o niealkoholowej stłuszczeniowej chorobie wątroby. Wcześniej umykali nam wspomniani pacjenci z współistniejącymi chorobami wątroby, a więc nadużywający alkoholu, z chorobami wirusowymi wątroby, nadużywający leków lub suplementów.



dr hab. Michał Kukła: *Zmiana paradygmatu sprawiła, że stłuszczeniową chorobę wątroby związaną z zaburzeniami metabolicznymi rozpoznajemy u kilkunastu procent chorych więcej niż wtedy, kiedy mówiliśmy o niealkoholowej stłuszczeniowej chorobie wątroby*

Choroba stłuszczeniowa wątroby wiąże się z ryzykiem rozwoju chorób sercowo-naczyniowych, chorób nerek czy niektórych nowotworów. Badania pokazują, że MAFLD lepiej identyfikuje pacjentów z podwyższonym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych – dodaje dr hab. Michał Kukła. – Cukrzyca sprzyja nie tylko rozwojowi stłuszczenia, ale powoduje osiemnastokrotne zwiększenie ryzyka rozwoju i progresji włóknienia. Jednocześnie obecność stłuszczenia, a szczególnie wzrost jego nasilenia, powoduje zwiększenie ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2. Każdy wzrost aktywności ALT o 5 jednostek zwiększa ryzyko względnie cukrzycy o 16 proc. Z uwagi na wzajemną, dwukierunkową zależność między cukrzycą a stłuszczeniem screening w kierunku cukrzycy typu 2 jest obowiązkowy u pacjentów z NAFLD, a screening w kierunku NAFLD jest obowiązkowy u pacjentów z cukrzycą typu 2 – tłumaczy dr hab. Michał Kukła. Ekspert przypomina, że ok. 35 proc. pierwotnych raków wątroby (HCC) u pacjentów z zaburzeniami metabolicznymi powstaje przed etapem marskości wątroby. Część z nich może się rozwijać w wątrobie z prostym stłuszczeniem. Sprzyjają temu cukrzyca, insulinooporność, hiperinsulinemia, toczący się ogólnoustrojowy proces zapalny, endotoksemia, zaburzenia wydzielania adipokyn i hepatokyn. – Również ryzyko niektórych nowotworów innych narządów jest istotnie większe u osób ze stłuszczeniową chorobą wątroby. U kobiet dotyczy to szczególnie raka piersi, a u mężczyzn raka jelita grubego – dodaje dr hab. Michał Kukła. Ekspert podkreśla, że w związku z mnogością powiązań MAFLD z innymi chorobami konieczne jest wielodyscyplinarne, indywidualne podejście do diagnozy, opieki nad tymi chorymi i terapii. To nie są tylko pacjenci hepatologa czy gastroenterologa, ale wielu specjalistów.

Terapia wspomagająca EPL (fosfolipidy niezbędne)

Oprócz witaminy E i pioglitazonu warto zaproponować chorem z MAFLD stosowanie niezbędnych



**POMAGA W ZMNIEJSZANIU
OBJAWÓW STŁUSZCZENIA
WĄTROBY^{1,2}**

ESSENTIALE MAX, 600 mg, kapsułki, twarde. Każda kapsułka zawiera: (Phospholipidum essentiale), fosfolipidy z nasion soiowych zawierające (3-*sn*-fosfatydylocholiny, 600 mg. Substancje pomocnicze o znanym działaniu: olej sojowy. **Wskazania do stosowania:** Essentiale Max jest roślinnym produktem leczniczym stosowanym w chorobach wątroby. Zmniejsza subiektywne dolegliwości, takie jak: brak apetytu, uczucie ucisku w prawym nadbrzuszu spowodowane uszkodzeniem wątroby w wyniku nieprawidłowej diety, działania substancji lekothycznych lub w przebiegu zapalenia wątroby. **Dawkowanie i sposób podawania:** Dorośli: 2 kapsułki 3 razy na dobę. Dzieci i młodzież: Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Essentiale Max u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Długość terapii nie należy stosować produktu leczniczego Essentiale Max u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Sposób podawania: kapsułki należy przyjmować w czasie posiłków, nie rozgryzając (popijając np. szklanką wody). Zastosować, nie ma ograniczeń czasowych co do czasu stosowania leku Essentiale Max, jednakże zalecany czas trwania leczenia powinien wynosić co najmniej 1-3 miesiące. Długość leczenia może być także ustalona indywidualnie przez lekarza. **Przeciwwskazania:** nadwrażliwość na substancję czynną, soję, orzechy ziemne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** Stosowanie produktu leczniczego Essentiale Max nie może zastąpić wykluczenia z diety substancji szkodliwych, które powodują uszkodzenie wątroby (np. alkoholu). W zwiększonym zapaleniu wątroby stosowanie leczenia wspomagającego produktem Essentiale Max jest uzasadnione tylko, gdy w trakcie leczenia pacjent odczuwa poprawę ogólnego samopoczucia. Należy poinformować pacjenta, że jeśli objawy utrzymują się lub występują inne niespecyficzne objawy powinien on zwrócić się do lekarza prowadzącego. **Dzieci i młodzież:** Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Essentiale Max u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Długość terapii nie należy stosować produktu leczniczego Essentiale Max u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Oczyszczony olej sojowy może zawierać białko orzechów ziemnych. W Farmakopei Europejskiej nie podano testu wykrywającego białko orzechowe. Ze względu na zawartość oleju sojowego produkt może powodować ciężkie reakcje alergiczne. Ten produkt leczniczy zawiera małe ilości etanolu (alkoholu), mniej niż 100 mg na dawkę dobową. Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, to znaczy lek uważa się „wolny od sodu”. **Działania niepożądane:** Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej **Częste występowanie nieznane** (nie może być określone na podstawie dostępnych danych): może wystąpić reakcja alergiczna np. rumień, wysypka, pokrzywka i świąd skóry. Zaburzenia żołądka i jelit **Częste występowanie nieznane** (nie może być określone na podstawie dostępnych danych): zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego, np. nudności, luźne stolce, biegunka, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej. **Zaboznienie podlegających działań niepożądanych:** po doposażeniu produktu leczniczego do obrotu należy niezwłocznie zgłaszać wszelkie podlegające działaniu niepożądane do podlegającego Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działan Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://mz.uz.gov.pl> Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. OTC – produkt leczniczy wydawany bez przepisu lekarza. Przed zastosowaniem należy zapoznać się z pełną informacją w liście. Pełniatki odwoławczy posiadający licencje na doposażenie do obrotu: Opella Healthcare Poland Sp. z o.o., ul. Górnolaska 17, 09-203, Warszawa. Informacji udzieli: Opella Healthcare Poland Sp. z o.o., tel.: + 22 280 00 00. Pozwolenie na doposażenie do obrotu wydane przez: Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, 2020/4. (ZPLP, 04/2022)

1. Essentiale® Max jest roślinnym produktem leczniczym stosowanym w chorobach wątroby. Zmniejsza subiektywne dolegliwości, takie jak: brak apetytu, uczucie ucisku w prawym nadbrzuszu spowodowane uszkodzeniem wątroby w wyniku nieprawidłowej diety, działania substancji lekothycznych lub w przebiegu zapalenia wątroby. OPL Essentiale® Max 04/2022. 2. Guderemant KJ et al. Essential phospholipids in fatty liver: a scientific update. Clin Exp Gastroenterol 2016; 9: 105-17.

MAT-PL-2201508

sanofi

HEPATOLOGIA



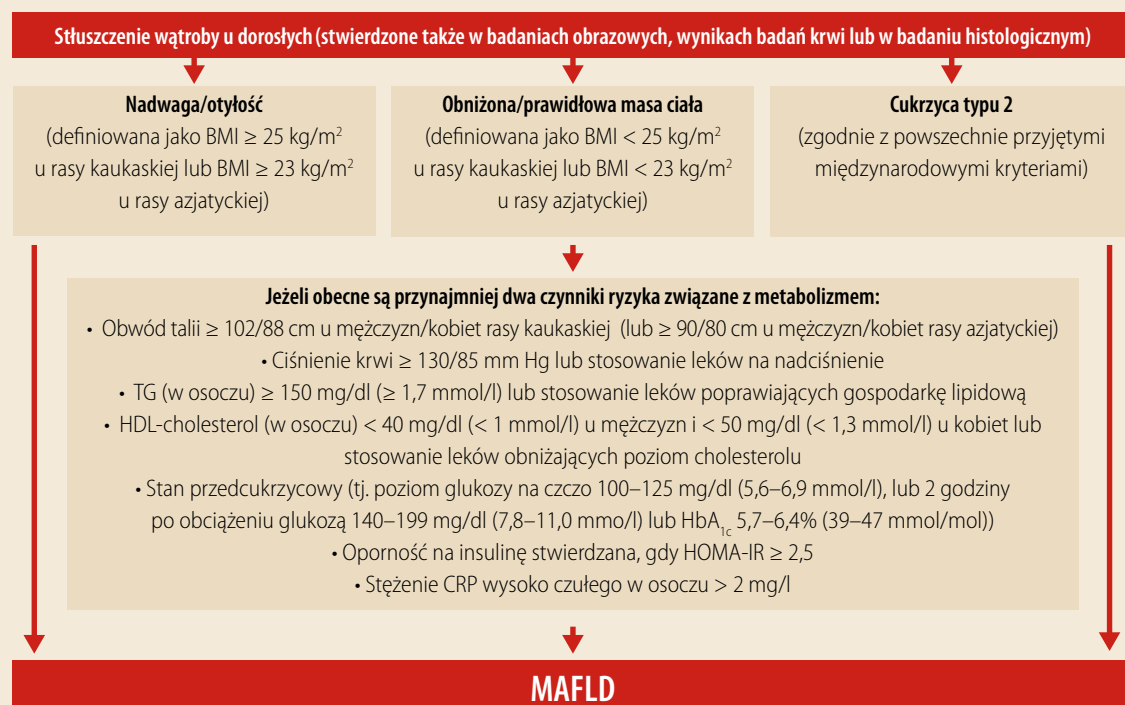
Fot. iStockphoto

fosfolipidów. Szczególnie korzystnie działają one u pacjentów ze stłuszczeniem wątroby i zaburzeniami metabolicznymi – otyłością, cukrzycą typu 2 albo hiperlipidemią. Zmniejszają stłuszczenie i aktywność transaminaz, poprawiają β -oksydację kwasów tłuszczowych w hepatocytach, zmniejszają lipogenezę w hepatocytach, zwiększają utylizację wolnych kwasów tłuszczowych. Są doniesienia, że również zmniejszają sztywność wątroby. Rosyjskie badanie MANPOWER zakładało stosowanie fosfolipidów i ocenę po pół roku terapii. Punktem końcowym był wpływ na włóknienie i stłuszczenie wątroby oraz ryzyko zaburzeń metabolicznych i lipidowych.

– Okazało się, że przyjmowanie fosfolipidów w odpowiedniej dawce przez pół roku zmniejszało aktywność transaminaz i γ -glutamylotransferazy u pacjentów ze stłuszczeniem wątroby niezależnie od tego, czy mieli jedno, dwa czy trzy zaburzenia metaboliczne, czy też takich zaburzeń nie mieli. Stosowanie fosfolipidów ze statyną lub ezetymibem zdecydowanie zmieniało strukturę lipidów u chorych ze stłuszczeniem wątroby – komentuje dr hab. Michał Kukla. ■

Tekst powstał na podstawie wykładu wygłoszonego podczas XI Kongresu Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej we Wrocławiu 14–16 października 2022 r.

Rycina 1. MAFLD – kryteria rozpoznania



BMI – wskaźnik masy ciała; HbA_{1c} – hemoglobina glikowana; HDL – lipoproteiny o dużej gęstości; MAFLD – stłuszczenie wątroby związane z dysfunkcją metaboliczną; TG – triglicerydy. Eslam M, et al. J Hepatol. 2020;73:202-9.